

11237

2 ej.

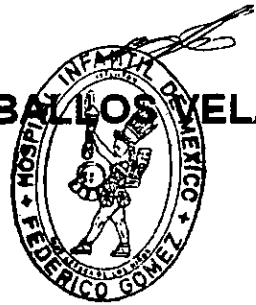
45

**MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIATRICAS EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO**

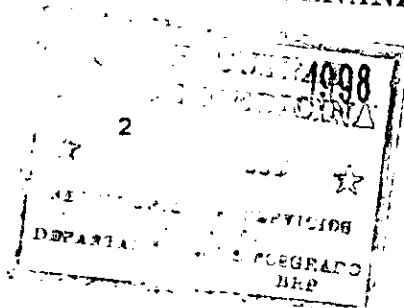
Maldonado Vela de Rojas

DRA. ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ.

DRA MARIA CRISTINA CEBALLOS VELA



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA



263834
1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

A MI ESPOSO:

Por su apoyo y comprensión. Con todo mi amor.

A MI MADRE:

Por todo cuanto soy, por su amor invaluable

A MI ASESOR:

Por la paciente y disponibilidad para realizar esta investigación.

CONTENIDO

ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3 - 6
JUSTIFICACION	7
OBJETIVO	8
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	10 - 11
GRAFICAS	12 - 14
DISCUSION	15 - 16
BIBLIOGRAFIA	17 - 20

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El lupus eritematoso sistémico se considera una enfermedad episódica, multisistémica y de tipo autoinmune, caracterizada por inflamación generalizada de vasos sanguíneos y tejido conectivo, además de la presencia de autoanticuerpos. Sus manifestaciones clínicas son extremadamente variables y su historia natural impredecible. Sin tratamiento generalmente es progresivo y mortal (1,2). Es considerado el prototipo de las enfermedades autoinmunes. El diagnóstico se basa tanto en aspectos clínicos como por anomalías en pruebas de laboratorio, debido a lo cual se han creado once manifestaciones que constituyen los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (1,4). En adultos cuatro criterios se consideran suficientes para hacer diagnóstico de dicha enfermedad, con una sensibilidad y especificidad del 96%. Sin embargo, hasta el momento a pesar de los estudios realizados no existe ninguno que sea específico para el diagnóstico en la edad pediátrica (1,3).

Se han realizado encuestas y estudios encaminados a la forma de presentación de niños con Lupus Eritematoso Sistémico, encontrándose una incidencia en menores de 15 años de 0.53 - 0.6 por 100, 000. En lo que respecta al sexo predomina el femenino en una proporción de 9 - 10 : 1 de acuerdo a distintas series revisadas(1,4). En niños poco se conoce acerca de la presentación clínica, serológica e inmunogenética. Se ha postulado que las manifestaciones renales, hematológicas y neuropsiquiátricas en el grupo pediátrico han contribuido al incremento de la morbilidad y mortalidad, por lo que las investigaciones se han incrementado con la finalidad de realizar múltiples estudios, encaminados específicamente a pruebas diagnósticas principalmente en lo que se refiere a la afección renal y hematológica con enfoque específico hacia la reproducción de anticuerpos en contra de una gran variedad de antígenos y que con frecuencia son

utilizados para la identificación de subgrupos clínicos de Lupus Eritematoso Sistémico con diferente forma de expresión clínica y pronóstico(1.5).

En lo que respecta a la afección a nivel de sistema nervioso en adultos se ha escrito mucho ya que se ha considerado que las manifestaciones neuropsiquiátricas contribuyen sustancialmente a la morbi-mortalidad, encontrándose presente en aproximadamente el 50% de los pacientes y causando cerca del 19% de las muertes(6). El problema es que al momento existen pocos estudios prospectivos y los que existen muchas veces son simples revisiones de expedientes, con grupos pequeños de pacientes y sin enfoques dirigidos a este punto de la enfermedad.

De acuerdo a lo anterior se sabe que las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden reflejar directamente efectos de Lupus Eritematoso Sistémico(LES); considerando que estos desórdenes pueden ser transitorios o bien asociados con un déficit neurológico permanente, con presentación clínica impredecible y que pueden ocurrir en cualquier momento del curso de la enfermedad o bien preceder al diagnóstico(2,). En lo que respecta al grupo pediátrico la afección al sistema nervioso es una rara característica de LES (8), encontrándose de acuerdo a varias series revisadas desde un 48% hasta un 81% de anormalidades neuropsiquiátricas al momento el diagnóstico (9); y de estas aproximadamente de 30% a 80% se manifiestan durante el primer año del diagnóstico con una incidencia promedio de 9 a 45% de acuerdo a las series de Yancey y col., entre otros (8,9); no estableciéndose aún un consenso universal ya que existen pocos reportes en la literatura acerca de esta manifestación de LES. En lo que se refiere al sexo predomina el femenino con una relación 3:1, lo cual se ha observado además de las series pediátricas en la población en general(8). En cuanto a la forma de presentación clínica varía de acuerdo a los diferentes estudios, pero la

mayoría incluyen cefalea, alteraciones mentales, neuropatía periférica, crisis convulsivas, enfermedad cerebro vascular, neuropatía craneal y corea, siendo la cefalea y la depresión, los problemas más frecuentes en niños, seguidos por corea, enfermedad cerebro-vascular y crisis convulsivas.

Las manifestaciones de daño neurológico y de conducta varían de acuerdo a presentación clínica (1,10). Johonson y Richardson, así como Cook y col. (11,12), reportan que la enfermedad cerebro vascular, es poco común en niños ocurriendo tan solo en 0 al 5% de los casos de LES. A pesar de ello e independientemente del sintoma inicial, actualmente se ha encontrado un gran interés en lo que respecta a esta forma de manifestarse el LES debido a que se ha observado que en un gran número de ocasiones las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden preceder a la alteración en otros órganos y de detectarse a tiempo, la evolución y el pronóstico de la enfermedad tendrían un mejor pronóstico. Por lo anterior en los últimos años se han desarrollado una serie de pruebas clínicas y de neurodiagnóstico que pueden orientar a la detección de algunos pacientes con neurolupus. Muchas investigaciones son encaminadas a la detección de procesos patogénicos en relación a la multiplicidad de manifestaciones neuropsiquiátricas, considerando que dichas investigaciones pueden ser utilizadas en pacientes pediátricos que presentan ciertas formas de afección neuropsiquiátrica tanto en su forma de presentación difusa como disfunción global, presentación focal con síntomas que pueden atribuirse únicamente a una lesión específica de un área del cerebro o bien una presentación compleja tanto con manifestaciones focales como difusas(13,14). Sin embargo, hasta el momento no se ha podido establecer una clasificación adecuada para estas alteraciones, por lo que la patogénesis de la misma aún no es clara y dentro las hipótesis que se postulan para estas formas de presentación de LES son la existencia de oclusiones vasculares que conducen a vasculopatías, vasculitis, leucoaglutinación o trombosis y la que más se ha discutido es la existencia de un daño a la célula neuronal mediada por anticuerpos, pudiendo producirse dichos anticuerpos

intratecalmente o por acceso directo al sistema nervioso por pérdida de la continuidad en la barrera hematoencefálica secundario al daño vascular(15). Sin embargo, hasta el momento no existe ninguna prueba específica para la detección de estas alteraciones, por lo que se ha optado por utilizar una serie de combinaciones que incluyen tanto datos clínicos como de laboratorio y de gabinete para poder establecer el diagnóstico.

Dentro de dichas pruebas diagnósticas cabe mencionar estudios serológicos como la detreminación de anticuerpos antinucleares, antiDNA, anticuerpos tipo SSA-Ro. SSB-La, nRNP y SM, proteína antiribosomal P, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, detección de antígenos linfocíticos y pruebas para anticuerpos antineuronales tanto en suero como en líquido cefalorraquideo(13,23). En lo que respecta a estudios de neuroimagen se cita a la resonancia magnética, la tomografía axial computarizada, arteriografía cerebroespinal y más recientemente la tomografía computarizada con emisión de positrones, una de las más utilizadas por los investigadores ya que muestra una alta prevalencia de anomalías en la perfusión cerebral de adultos con neurolupus, pero en la mayoría de los casos dichos estudios son invasivos, expansivos, no muy específicos y tienen altos costos, pero por otra parte, se consideran pruebas que proveen datos objetivos de la enfermedad neurológica, se puede detectar enfermedad subclínica y también en muchos casos la extensión de la enfermedad (13,15,16,24,31).

JUSTIFICACION:

Se ha descrito que las manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes con lupus eritematosos sistémico contribuyen sustancialmente a la morbi-mortalidad, el problema es que hasta el momento existen pocos estudios prospectivos acerca de la incidencia de esta manifestación en la población pediátrica; este estudio se llevará acabo con el objeto de reportar los síntomas y signos más frecuentes en la afectación del sistema nervioso, en los pacientes con lupus eritematoso sistémico en la población en edad pediátrica, que acuden a la Clínica de Enfermedades por daño inmunológico (CEDI) del Hospital Infantil de México "Federico Gomez" y determinar si dichas manifestaciones guardan relación con lo reportado en la literatura internacional.

OBJETIVO:

Identificar las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico que acuden a la Clínica de Enfermedades por daño inmunológico del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de 5 años y compararlo con lo reportado en la literatura internacional.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo y descriptivo de casos de pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas y Lupus Eritematosos sistémico

Se recopilaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que fueron atendidos en el CEDI durante el período de enero 1992 a diciembre de 199 .

Se corroboraron los criterios diagnósticos para LES y en una hoja de datos (anexo 1) se recopilaron todos los signos y síntomas de afección a sistema nervioso.

RESULTADOS:

Se revisaron un total de 83 expedientes de pacientes atendidos en la Clínica de Enfermedades por daño inmunológico (CEDI) del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", donde todos los pacientes cumplieron con los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología incluyendo serología positiva. A estos se les realizó diagnóstico de LES, que cumplieran por lo menos con cuatro criterios diagnósticos de los 11 establecidos por la ARA, de los cuales 12 cursan con manifestaciones a nivel de sistema nervioso en cuanto al sexo, 11 pacientes eran del sexo femenino (91.6%), y sólo uno masculino(8.4%), con relación a la época del año la mayor incidencia fue en invierno(41.6%), y en segundo lugar el verano (25%). La media de edad al momento del diagnóstico fue de 12.9(rango de 9 a 18 años). En lo que se refiere al inicio de las manifestaciones neuropsiquiátricas en 3 pacientes(25%), se presentaron al realizar el diagnóstico de LES en 8(66.6%) durante el 1er año del diagnóstico y solo 1 paciente (8.4%), manifestó dicha sintomatología a los 3 años de iniciado su cuadro de LES.

Dentro de las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes se encontró: crisis convulsivas en 9 pacientes (75%)de las cuales todas fueron generalizadas tónico-clónicas, psicosis en 5 pacientes (41.6%), cefalea en uno(8.4%), con alucinaciones auditivas y visuales en uno(8.4%), con depresión en uno(8.4%), con desorientación en uno(8.4%), con demencia en uno(8.4%). No se documentaron pacientes con corea, papiledema, neuropatía periférica, 4 pacientes (33.3%) presentaron más de un dato clínico de alteración neuropsiquiátrica.Solo 3 pacientes(25%), presentaron crisis convulsivas y psicosis al mismo tiempo, y las alucinaciones visuales

y auditivas y crisis convulsivas en otro(8.4%), en el resto de los pacientes, se presentaron síntomas aislados.

En cuando a los hallazgos encontrados en los estudios de gabinetes solo 6(50%) pacientes de los 9 con crisis convulsivas, contaron con con electroencefalograma en el cual se documento paroxismo, en cuanto a estudios más sofisticados se realizó únicamente tomografía axial computarizada la cual fue anormal en 3 pacientes(25%) corroborandose como hallazgos hematoma subdural(fronto-parieto-parietal) y 1 con atrofia cerebral.

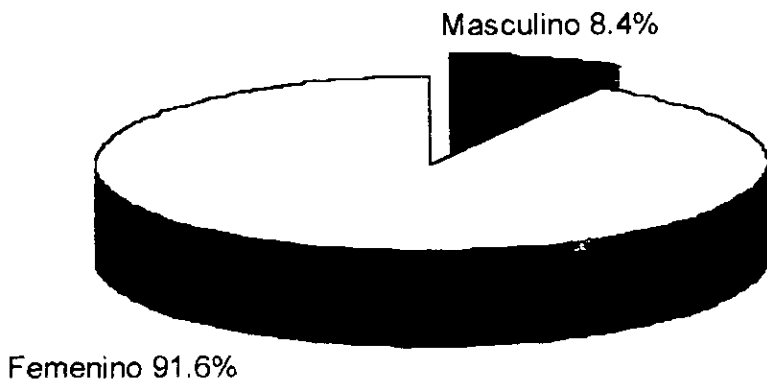
Los 12 pacientes recibieron manejo a base de prednisona a dosis de 60 mg/m²/d. En 6 de ellos se continuó con aplicación de bolos de ciclofosfamida así como metilprednisolona, 3 se manejaron únicamente con bolos de metilprednisolona y solo uno fue manejado con bolos de ciclofosfamida.

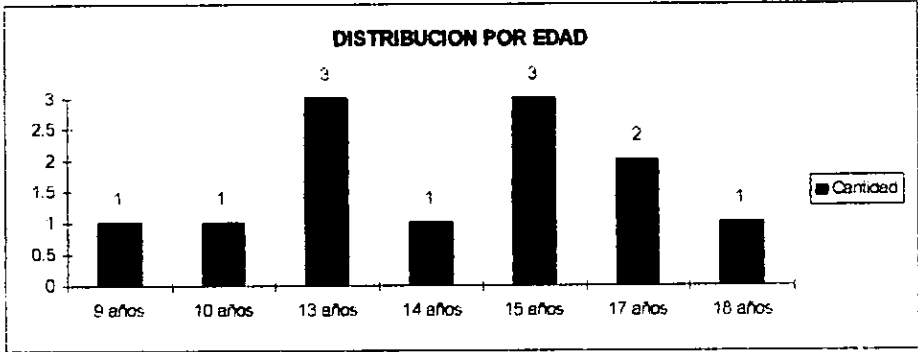
Otros medicamentos empleados en estos pacientes fueron azatioprina, y aspirina, y en aquellos con depresión o psicosis o crisis convulsivas de difícil control se emplearon antipsicóticos y anticonvulsivantes.

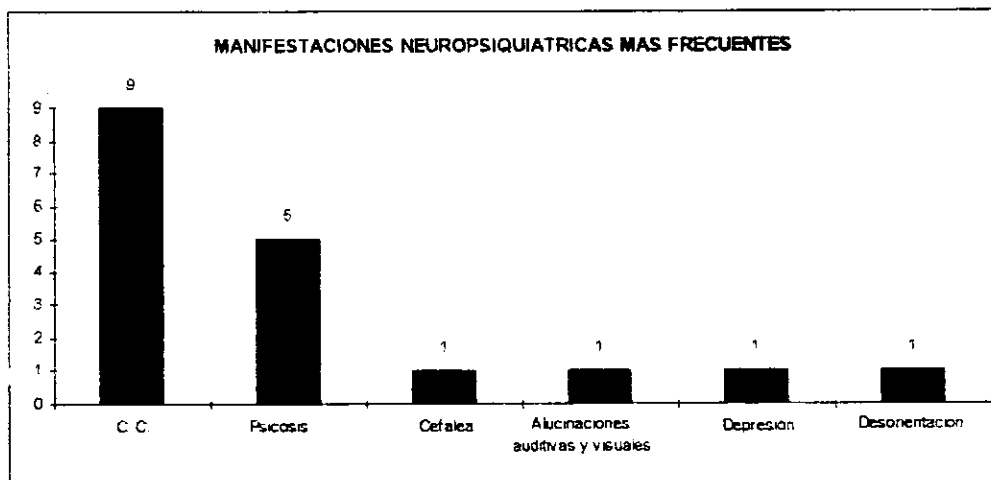
En relación al aspecto psiquiátrico solo dos pacientes tuvieron valoración por el departamento de psiquiatría, corroborandose dichas alteraciones.

En cuanto a la evolución de estos doce pacientes, dos de ellos por su edad fueron transferidos al INN para continuar seguimiento siendo egresados de nuestra institución sin alteraciones neuropsiquiátricas. Un paciente solicitó alta voluntaria desconociendo evolución actual y se tiene seguimiento de 9, los cuales se encuentran vivos, estando al momento bajo tratamiento y encontrandose que las manifestaciones neuropsiquiátricas se mantienen controladas y solo han desarrollado otras complicaciones propias de la enfermedad de base como es el daño renal.

FRECUENCIA POR SEXO







DISCUSION

Las manifestaciones a nivel de sistema nervioso central han sido reportadas en 13-45% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en edad pediátrica.

En nuestro estudio se revisaron 83 pacientes con (LES), encontrándose en 12 de ellos involucro a nivel de sistema nervioso central (15%), similar a lo reportado por la serie de Yancey.

Comparando la incidencia en cuanto al sexo predominó el femenino 11:1, lo cual es similar a la incidencia en el total de la población en otras series pediátricas. La edad de presentación en el sexo masculino fue postpuberal equivalente a lo reportado previamente.

En lo que respecta a la estación del año llama la atención que la mayor incidencia fue en invierno, lo cual está en relación con lo reportado internacionalmente en cuanto a la presentación de LES en general.

En cuanto a las edades de presentación al momento del diagnóstico hubo una variación de 9 -18 años con una media de 12.9, que es equivalente al total de la población con LES en edad pediátrica reportada en la literatura internacional.

En cuanto al inicio de las manifestaciones neuropsiquiátricas se encontró que en 6 pacientes (50%) presentaron manifestaciones neuropsiquiátricas como manifestación primaria, en tanto que el resto desarrollaron dichas manifestaciones durante el curso de la enfermedad, (aproximadamente un año después del diagnóstico), lo cual ha sido reportado en otras series.

Las alteraciones más frecuentes reportadas en estudios previos son cefalea, alteraciones mentales, accidentes cerebrovasculares, corea, crisis convulsivas, neuropatía craneal, ataxia cerebelosa, síntomas visuales, mielopatías, neuropatías periféricas y miopatías. En nuestro estudio de LES en población pediátrica las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes fueron crisis convulsivas (75%), alteraciones mentales (41.6%), psicosis (41.6%), accidentes cerebrovasculares (17%), cefalea (8.4%), alucinaciones visuales y auditivas (8.4%), depresión (8.4%), a diferencia de otros estudios no se reporta ningún caso de corea, alteraciones cerebelosas, mielopatías y miopatías. No podemos realizar conclusiones en cuanto a la etiología de los síntomas neurológicos por las limitaciones de este estudio, ya que no todos los pacientes cuentan con valoración neuropsiquiátrica y estudios de gabinete.

En nuestra serie de 12 casos con afección neurológica en pacientes en edad pediátrica con LES se ha observado que la manifestación más frecuente son las crisis convulsivas tónico clónico generalizadas corroboradas por electroencefalograma, a diferencia de otros estudios, donde la cefalea y las alteraciones mentales son las manifestaciones más frecuentes, lo cual puede estar en relación con lo escrito anteriormente.

Johanson y Richardson (29) reportaron que los accidentes cerebrovasculares son manifestación poco común en niños, la frecuencia de esta complicación en artículos reportados oscila entre 0 - 5%, en nuestro estudio se observó en 2 pacientes (17%) corroborándose mediante tomografía axial computarizada, lo cual es mayor de lo esperado, sin embargo nuestro grupo es pequeño comparado con el de Johanson y es el motivo por el cual nuestros porcentajes se elevan. Se desconoce el mecanismo exacto, sin embargo, existe la teoría de que el accidente vascular cerebral en el LES ocurre después de la formación de un trombo localizado en respuesta a vasculitis.

Investigaciones acerca de la patogénesis y el diagnóstico de neurolupus se correlacionan clínico-patológicamente durante la fase aguda de la enfermedad. Los síntomas generalizados, tales como la presentación psiquiátrica puede ser secundario a un proceso mediado por

autoanticuerpos, sin embargo, no se han detectado autoanticuerpos específicos contra sistema nervioso central en estos pacientes.

El curso de la enfermedad y pronóstico en nuestra serie de 12 pacientes ha sido favorable hasta el momento, con seguimiento de 9 pacientes que no han sufrido deterioro neurológico, sin embargo, han desarrollado otro tipo de complicaciones propias de la enfermedad sobre todo a nivel renal; el resto de los pacientes no conocemos su evolución.

De los 9 pacientes con seguimiento han respondido a tratamiento esteroideo (prednisona y metilprednisolona) e inmunosupresor (ciclofosfamida) y tratamiento antipsicótico, incluso hubo necesidad de emplear tratamiento anticonvulsivante en aquellos que presentaban crisis convulsivas. En lo reportado en la literatura se encuentra que el pronóstico de este tipo de pacientes es excelente, con mortalidad del 2.5%; nuestro grupo es pequeño y hasta el momento no tenemos ninguna defunción.

Concluimos que el estudio aunque cuenta con un grupo pequeño de pacientes ofrece un panorama acerca de las manifestaciones a nivel de sistema nervioso central en pacientes pediátricos con LES y sería excelente poder contar con estudio de gabinete tales como resonancia magnética y tomografía axial computarizada con emisión de positrones, así como la determinación de anticuerpos específicos a nivel de sistema nervioso central para corroborar el diagnóstico en etapas tempranas y ofrecer un tratamiento oportuno y un mejor calidad de vida a este tipo de pacientes .

BIBLIOGRAFIA:

1. Cassidy T.J. Textbook of Pediatrics Rheumatology Ed. WB Saunders Company 1995, Filadelfia 3a edición.
2. Rodriguez S.R. Reumatología pediátrica , Ed. Interamericana McGrahill, 1994. México 1a edición.
3. Jacobs C.J. Pediatric Rheumatology for the Practitioner, SprigerVerlag.1992, Nueva York 1a edición.
4. Barron S.K. Silverman D.E., Gonzales J., Reveille. Clinical,serologic, and inmunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus, Arthritis and Rheumatism 1993;36(3):348-354.
5. Hanly GJ. Rajaraman S. Behman S. Denburg AJ., A novel neuronal antigen identified by sera from patients with systemic lupus erythematosus Arthritis and Rheumatism 1988;31(12): 1492-1499.
6. Moran MG. Dubester S. Connective tissue disease, Specific diseases and medical subspecialties, 39- 56
7. Steinlin IM. Blaser LAS. Gilday LD. Eddy AA. Logan JW y col. Neurologic Manifestations off pediatric systemic lupus erythematosus. Pediatr Neurol 1995;13:191-19 .

8. Yancey LC. Doughty AR. Atreya HB. Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1981; 24(11):1389-1395.
9. Parikh S. Swaiman FK. Kim Y. Neurologic characteristics of childhood lupus erythematosus; *Pediatr Neurol* 1995; 13(3):198-201.
10. Johnson R. Richardson EP. The neurological **manifestation** of systemic lupus erythematosus: Clinical pathological study **24 cases** and review of literature. *Medicine* 1968; 41:331-369.
11. Cook CD. Wedgewood JP. Craig JM. Hartmann JR. Janeway CA. Description of 3 cases in children and a discussion of endocrine therapy in 32 of the cases. *Pediatrics* 1960; 26:510-85.
12. West GS. Emlen W. Wener HM. Kotzin LB. Neuropsychiatric lupus erythematosus: A 10 year prospective study on the value of diagnostic test. 1995; 99:153-163.
13. West GS. Neuropsychiatric lupus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1994; 20(1):129-159.
14. Boumpas TD. Austin AH. Fessler JB. Balow EJ. Klippel HJ. Lockshin DM. Systemic lupus Erythematosus: Emerging concepts. *Ann Intern Med* 1995; 122:940-950.
15. McNicholl MJ. Glynn D. Mongey BA. Hutchinson M. Bresnihan B. A prospective study of neurophysiologic, neurologic and immunologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 24:1061-6.
16. Press J. Palayew K. Laxer MR. Elkon K. Eddy A. Rakoff D. Silverman DE. Antiribosomal P antibodies in pediatric patients with systemic lupus

- erythematosus and psychosis. *Arthritis and rheumatism*. 1996;29(4): 611-616.
17. Bluestein GH. Williams WG. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *The Am J of Med* 1981; 0:240-245.
18. Yoshio T. Masuyama IJ. Ikeda M.. Tamai K. Hachiya T.. Emori T. Quantification of antiribosomal PO protein antibodies by ELISA with recombinant PO fusion protein and their association with central nervous systemic disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:1681-1
19. Provenzale MJ. Heinz RE. Ortel IY. Macik GB. Charles AL. Alberts JM. Antiphospholipid antibodies in patients without systemic lupus erythematosus neuroradiologic findings. *Radiology* 1994; 192:531-531.
20. Seaman FD. Londino VA. Kwonh KC. Medsger AT. Manzi S. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus, *Pediatrics* 1995; 96(6):1040-1045.
21. Isshi K. Hirohata S. Hashimoto T. Miyashita. Systemic lupus erythematosus presenting with diffuse low density lesions in the cerebral white matter on computed axial tomography scans: its implication in the pathogenesis of diffuse central nervous system lupus. *J Rheumatol* 1994;21:158-62.
22. Rubbet A. Marienhagenner K. Manger B. Grebmeier J. Engelhardt A.. Kalden JR. Single-photon- emission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of cerebral nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1993;36(9):1253-1262.
23. Sibbitt LW. Sibbitt RR. Magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography scanning in neuropsychiatric systemic lupus

- erythematosus. *Rheumatic Disease Clinic of North America* 1993;19(4):851-869.
24. Toubi E. Khasmashta AMM. Panarra A. Hughes RV. Association of antiphospholipid antibodies with cerebral nervous systemic disease in systemic lupus erythematosus. *The Am J of Med* 1995;9:391-401.
25. Gieron AM. Khoromi. Campos A. MRI changes in the central nervous system in a child with lupus erythematosus *Pediatr Radiol* 1995 ;25:184-185.
26. Denburg DS. Behman AS. Carbotte AR. Denburg AJ. Lymphocyte antigens in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthrist and rheumatism*1994;3:369-3 5.
27. Sibbitt LW. Brooks MW. Hassler JL. Gryffey HR. Frank ML. Hart LB. Spin-spin relaxation of brain tissues in systemic lupus erythematosus *Arthrist and Reumarism* 1995;38(6): 810-818.
28. Kodama K. Okada S. Hino T. Takahayashi K. Nata Y. Uchida Y. Yamanouchi N. Single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with psychiatric symptoms *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:30'311.
29. Jarek JM. West GS. Baker RM. Rak MK. Magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus patientes without a history of neuropsychiatric lupus erythematosus. *Arthrist and Rheumatism* 1994;3(14): 1609-1613.
30. Volgelgesang AS. Heyes PM. West GS. Salazar MA. Sfikakis PP. Lipnick NR. Klipple LG. Tsokos CG. Quinolonc acid in patients with systemic lupus erythmetosus and neuropsychiatric manifestations *J Rheumatol* 1996;23:860'855.

31. King J. Aukett. Smith FM. Hosking G. Ward MA. Hughes P. Cerebral systemic lupus erythematosus, Arch of Dis in Childhood 1988;63:968-60.-
32. Denburg AJ. Carbott MR. Denburg DS MC. Neuronal antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus Neurology 1983;3:464-46.